

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

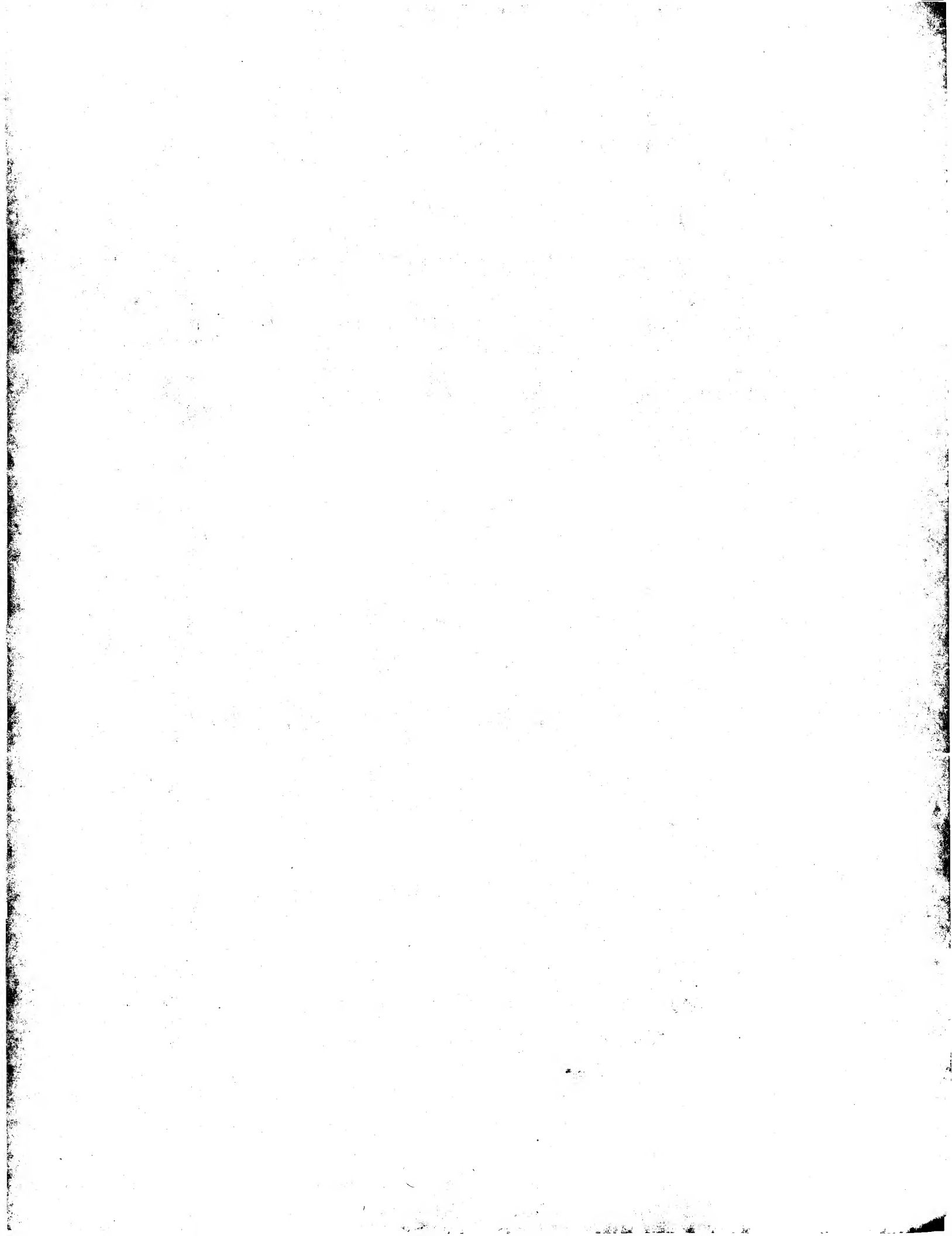
Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**



19



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets

11 Veröffentlichungsnummer:

0 212 535
A1

12

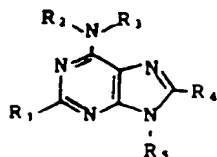
EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

21 Anmeldenummer: 86111116.9

51 Int. Cl.: **C 07 D 473/34, C 07 D 473/16,**
A 61 K 31/52

22 Anmeldetag: 12.08.86

30 Priorität: 17.08.85 DE 3529497

71 Anmelder: **Boehringer Mannheim GmbH, Sandhofer**
Strasse 116, D-6800 Mannheim 31 (DE)43 Veröffentlichungstag der Anmeldung: **04.03.87**
Patentblatt 87/1084 Benannte Vertragsstaaten: **AT BE CH DE FR GB IT LI LU**
NL SE72 Erfinder: **Friebe, Walter Gunar, Dr. rer. nat.,**
Sophienstrasse 8, D-6800 Mannheim (DE)
Erfinder: **Wilhelms, Otto-Henning, Dr. rer. nat.,**
Odenwaldstrasse 25/2, D-6941 Weinheim-Rittenweiler
(DE)54 **N⁶-Disubstituierte Purinderivate, Verfahren zu deren Herstellung sowie diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel.**57 Neue N⁶-disubstituierte Purinderivate der Formel I

(I),

in welcher

R₁ und R₄ gleich oder verschieden sind und jeweils Wasserstoff, ein Halogenatom oder eine Gruppe -NR₆R₇ bedeuten, R₂ und R₃ gleich oder verschieden sind und jeweils einen C₁- bis C₆-Alkylrest, einen C₂- bis C₆-Alkenylrest, einen C₃- bis C₇-Cycloalkylrest, einen gewünschtenfalls ein Phenylteil ein- oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy, C₁- bis C₆-Alkyl, C₁- bis C₆-Alkoxy, C₁- bis C₆-Alkylthio oder Trifluormethyl substituierten geradkettigen oder verzweigten Phenalkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, einen Furylmethyl- oder Furyl-ethylrest, einen Thiophenmethyl- oder Thiophenethylrest, einen gewünschtenfalls durch einen C₁- bis C₄-Alkylrest substituierten Pyridylmethylrest oder Pyridylethylrest, einen Indanylrest oder einen Tetrahydronaphthylrest,

R₅ Wasserstoff, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydropyranyl oder

einen C₁- bis C₁₀-Alkylrest, der gewünschtenfalls ein- oder mehrfach durch Hydroxy, C₁- bis C₆-Alkanoyloxy, C₁- bis C₆-Alkoxycarbonyl, C₂- bis C₆-Carboxyalkanoyloxy, C₂- bis C₆-Hydroxyalkoxy, C₃- bis C₆-Dihydroxyalkoxy, Carboxy, Cyano oder 1H-Tetrazol-5-yl substituiert sein kann,

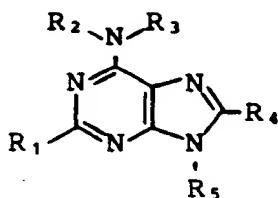
R₆ und R₇, die gleich oder verschieden sind, jeweils Wasserstoff, einen C₁- bis C₆-Alkylrest oder auch gemeinsam einen gewünschtenfalls durch Sauerstoff, Schwefel oder eine Gruppe NR₈, unterbrochenen C₂- bis C₅-Alkylrest und R₈ Wasserstoff oder einen C₁- bis C₆-Alkylrest bedeuten, deren pharmakologisch verträglichen Salze, Verfahren zu deren Herstellung sowie Arzneimittel, die Verbindungen der Formel I enthalten zur Behandlung allergischer Krankheiten und von entzündungsbedingten bronchospastischen und bronchokonstriktorischen Reaktionen.

N⁶-Disubstituierte Purinderivate, Verfahren zu deren Herstellung
sowie diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel

Die vorliegende Erfindung betrifft neue N⁶-disubstituierte Purinderivate, Verfahren zu deren Herstellung sowie diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können die antigenbedingte SRS-A-Freisetzung aus Lungengewebeproben hemmen. Sie eignen sich daher zur Behandlung allergischer Krankheiten sowie von entzündungsbedingten bronchospastischen und bronchokonstriktorisches Reaktionen.

Die vorliegende Erfindung betrifft N⁶-disubstituierte Purinderivate der allgemeinen Formel I



(I),

in welcher

R₁ und R₄ gleich oder verschieden sind und jeweils Wasserstoff, ein Halogenatom oder eine Gruppe -NR₆R, bedeuten,

R₂ und R₃ gleich oder verschieden sind und jeweils einen C₁- bis C₆-Alkylrest, einen C₂- bis C₆-Alkenylrest, einen C₃- bis C₇-Cycloalkylrest, einen gewünschtenfalls ein Phenylteil ein- oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy, C₁- bis C₆-Alkyl, C₁- bis C₆-Alkoxy, C₁- bis C₆-Alkylthio oder Trifluormethyl substituierten geradkettigen oder verzweigten Phenalkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, einen Furylmethyl- oder Furylethylrest, einen Thiophenmethyl- oder Thiophenethylrest, einen gewünschtenfalls durch einen C₁- bis C₄-Alkylrest substituierten Pyridylmethylrest oder Pyridylethylrest, einen Indanylrest oder einen Tetrahydronaphthylrest,

R₅ Wasserstoff, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydropyranyl oder einen C₁- bis C₁₀-Alkylrest, der gewünschtenfalls ein- oder mehrfach durch Hydroxy, C₁- bis C₆-Alkanoyloxy, C₁- bis C₆-Alkoxycarbonyl, C₂- bis C₆-Carboxyalkanoyloxy, C₂- bis C₆-Hydroxyalkoxy, C₃- bis C₆-Dihydroxyalkoxy, Carboxy, Cyano oder 1H-Tetrazol-5-yl substituiert sein kann,

R₆ und R₇ die gleich oder verschieden sind, jeweils Wasserstoff, einen C₁- bis C₆-Alkylrest oder auch gemeinsam einen gewünschtenfalls durch Sauerstoff, Schwefel oder eine Gruppe NR₈ unterbrochenen C₂- bis C₅-Alkylenrest und

R₈ Wasserstoff oder einen C₁- bis C₆-Alkylrest

bedeuten,

deren pharmakologisch vertraegliche Salze sowie Verfahren zu deren Herstellung.

Weiterhin betrifft die Erfindung pharmazeutische Praeparate mit einem Gehalt an Verbindungen der allgemeinen Formel I sowie die Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel I zur Herstellung solcher Praeparate.

Die Alkylreste in den genannten Gruppen sowie die Alkenyl-, die Alkoxy- und die Alkylthioester können geradkettig oder verzweigt sein. Bevorzugte Alkylreste sind der Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, Isopropyl-, n-Butyl-, Isobutyl-, n-Pentyl- und 3-Pentylrest.

Ein Alkenylrest ist insbesondere der Allylrest.

Alkoxy- und Alkylthioester sind vorzugsweise der Methoxy-, Ethoxy-, Methylthio- und Ethylthio-rest.

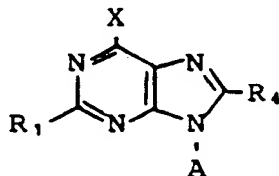
Als Phenalkyl kommen beispielsweise der Benzyl-, Phenethyl-, Phenylpropyl-, Phenylisopropyl- oder 3-Methyl-3-phenyl-propylrest in Frage.

Für den Rest R_5 können insbesondere folgende Gruppen stehen: Wasserstoff, Tetrahydrofuran-2-yl, Tetrahydropyran-2-yl, 2-Hydroxy-propyl, 2,3-Dihydroxy-propyl, 2-Acetoxypropyl, 2-Succinoyloxypropyl, (2-Hydroxyethoxy)methyl, 1-(1,3-Dihydroxy-2-propoxy)-2-hydroxy-ethyl, 8-Methoxycarbonyl-octyl, 8-Carboxy-octyl, 4-Cyanobutyl und 4-(1H-Tetrazol-5-yl)butyl.

Halogenatome sind insbesondere Fluor, Chlor und Brom.

Außer den in den Beispielen genannten Verbindungen sind Gegenstand der vorliegenden Erfindung insbesondere alle Substanzen, die jede mögliche Kombination der in den Beispielen genannten Substituenten aufweisen.

Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I ist dadurch gekennzeichnet, daß man in an sich bekannter Weise eine Verbindung der allgemeinen Formel II



(II),

in welcher

R_1 und R_4 die obengenannte Bedeutung haben,

X einen reaktiven Rest darstellt und

A fuer die obengenannte Gruppe R_5 oder einen Ribofuranosylrest steht,

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III



in welcher

R_2 und R_3 die obengenannte Bedeutung haben, umgesetzt

und anschließend gewuenschtenfalls

einen fuer A stehenden Ribofuranosylrest in einen Rest R_5 umwandelt oder durch einen Rest R_5 ersetzt,

eine in R_5 enthaltene Hydroxylgruppe durch Abspaltung einer Schutzgruppe freilegt,

eine in R_5 enthaltene Hydroxylgruppe durch Umsetzung mit einem reaktiven Carbonsaeurederivat verestert,

eine in R_5 enthaltene Alkoxycarbonylgruppe zur Carboxylgruppe verseift,

eine in R_5 enthaltene Cyanogruppe durch Umsetzung mit Stickstoffwasserstoffsaeure in eine 1H-Tetrazol-5-ylgruppe ueberfuehrt,

einen fuer R_5 stehenden Tetrahydrofuranyl- oder Tetrahydropyranyl-rest durch Wasserstoff ersetzt,

ein fuer R_3 stehendes Wasserstoffatom durch einen anderen, durch die Definition von R_3 gegebenen Rest ersetzt,

eine Gruppe R_1 oder R_4 in eine andere, durch die Definition von R_1 und R_4 gegebene Gruppe ueberfuehrt,

und die erhaltenen Verbindungen der Formel I gegebenenfalls durch Neutralisation mit nichttoxischen Saeuren in ihre pharmakologisch vertraeglichen Salze umwandelt.

Als reaktive Reste X kommen Chlor, Brom und Niederalkylthio in Frage.

Eine Umwandlung eines fuer A stehenden Ribofuranosylrestes in einen Rest R_3 kann beispielsweise durch Behandlung mit Natriummetaperiodat und anschließende Reduktion mit Natriumtetrahydridoborant erfolgen.

Desweiteren kann ein Ribofuranosylrest durch Behandlung mit einer Mineralsaeure abgespalten werden und das erhaltene Produkt mit R_3 gleich Wasserstoff durch Alkylierung in ein Derivat der Formel I, in dem R_3 verschieden von Wasserstoff ist, ueberfuehrt werden.

Die Abspaltung einer Hydroxylschutzgruppe kann entsprechend ihrer Eigenart entweder
im Fall von Alkanoyl- oder Aroylresten durch saure oder alkalische Verseifung oder
im Fall von Benzylschutzgruppen durch Hydrogenolyse oder Behandlung mit Mineralsaeuren oder
im Fall von Ketalschutzgruppen durch saure Hydrolyse erfolgen.

Fuer die Veresterung von Hydroxylgruppen kommen Carbonsaeuren oder reaktive Derivate hiervon, wie beispielsweise Carbonsaeurehalogenide oder -anhydride, Carbonsaeureazide oder

aktivierte Ester in Frage.

Die Umsetzung einer Cyanogruppe mit Stickstoffwasserstoffsäure erfolgt zweckmäßig durch Erzeugung der letzteren in situ, beispielsweise aus einem Alkaliazid und Ammoniumchlorid.

Für die Abspaltung eines Tetrahydrofuran- oder Tetrahydropyranrestes eignen sich anorganische Säuren wie Salzsäure oder Schwefelsäure in wässriger oder organischer Lösung.

Eine Umwandlung von Verbindungen der Formel I, in denen R₃ Wasserstoff bedeutet, in Verbindungen der Formel I, in denen R₃ verschieden von Wasserstoff ist, erfolgt zweckmäßig durch Alkylierung mit einer Verbindung R₃-Y, worin Y einen reaktiven Rest wie beispielsweise Halogen, Methansulfonyloxy oder Toluolsulfonyloxy bedeutet, in einem säurebindenden Milieu.

Eine Umwandlung eines Restes R₁ oder R₄ in einen anderen, durch die Definition gegebenen Rest R₁ oder R₄, kann beispielsweise erfolgen durch

Ersatz eines Wasserstoffatoms durch Halogenierung,
Ersatz eines Halogenatoms durch Aminierung,
Austausch einer Aminofunktion gegen Halogen durch Umsetzung mit einem Nitrosylhalogenid.

Die Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel II und III sind literaturbekannte Substanzen oder können in Analogie zu literaturbekannten Verfahren hergestellt werden.

Die pharmakologisch vertraeglichen Salze erhaelt man in ueblicher Weise, z.B. durch Neutralisation der Verbindungen der Formel I mit nichttoxischen anorganischen oder organischen Saeuren wie z.B. Salzsaeure, Schwefelsaeure, Phosphorsaeure, Bromwasserstoffsaeure, Essigsaeure, Milchsaeure, Zitronensaeure, Aepfelsaeure, Salicylsaeure, Malonsaeure, Maleinsaeure oder Bernsteinsaeure.

Zur Herstellung von Arzneimitteln werden die Verbindungen der allgemeinen Formel I in an sich bekannter Weise mit geeigneten pharmazeutischen Traegersubstanzen, Aroma-, Geschmacks- und Farbstoffen gemischt und beispielsweise als Tabletten oder Dragees ausgeformt oder unter Zugabe entsprechender Hilfsstoffe in Wasser oder Oel, wie z.B. Olivenoel, suspendiert oder geloest.

Die Substanzen der allgemeinen Formel I koennen in fluessiger oder fester Form oral und parenteral appliziert werden. Als Injektionsmedium kommt vorzugsweise Wasser zur Anwendung, welches die bei Injektionsloesungen ueblichen Stabilisierungsmittel, Loesungsvermittler und/oder Puffer enthaelt. Derartige Zusaetze sind z.B. Tartrat- oder Borat-Puffer, Ethanol, Dimethylsulfoxid, Komplexbildner (wie Ethylendiamintetraessigsaeure), hochmolekulare Polymere (wie fluessiges Polyethylenoxid) zur Viskositaetsregulierung oder Polyethylen-Derivate von Sorbitanhydriden.

Feste Traegerstoffe sind z.B. Staerke, Lactose, Mannit, Methylcellulose, Talkum, hochdisperse Kieselsaeure, hoehermolekulare Polymere (wie Polyethylenglykole).

Fuer die orale Applikation geeignete Zubereitungen koennen gewuenschtenfalls Geschmacks- und Sueßstoffe enthalten. Fuer die aeueßerliche Anwendung koennen die erfindungsgemaeßen Substanzen I auch in Form von Pudern und Salben verwendet werden. Sie werden dazu z.B. mit pulverfoermigen, physiologisch vertraeglichen Verduennungsmittel bzw. ueblichen Salbengrundlagen vermischt.

Die verabreichte Dosierung haengt vom Alter, der Gesundheit und dem Gewicht des Empfaengers, dem Ausmaß der Krankheit, der Art gleichzeitiger gegebenenfalls durchgefuehrter weiterer Behandlungen, der Haeufigkeit der Behandlungen und der Art der gewuenschten Wirkung ab. Ueblicherweise betraegt die taegliche Dosis der aktiven Verbindung 0.1 bis 50 mg/kg Koepergewicht. Normalerweise sind 0.5 bis 40 und vorzugsweise 1.0 bis 20 mg/kg/Tag in einer oder mehreren Anwendungen pro Tag wirksam, um die gewuenschten Resultate zu erhalten.

Beispiel 1

6-[N-Benzyl-N-(2-methyl-propyl)amino]-9-tetrahydropyran-2-yl-purin

Eine Mischung aus 10.7 g (40 mmol) 6-Chlor-9-tetrahydropyran-2-yl-purin, 19.5 g (120 mmol) N-Benzyl-2-methyl-propylamin und 60 ml Butanol wird 16 h zum Rueckfluß erhitzt. Man engt ein, nimmt den Rueckstand in Dichlormethan auf, waescht mit verd. Essigsaeure und anschließend mit Wasser, trocknet ueber Natriumsulfat, engt ein und verreibt mit Ligroin.

Es verbleiben 14.2 g Titelverbindung (97 % d.Th.) vom Schmp. 93-95°C.

Beispiel 2

In analoger Weise wie in Beispiel 1 beschrieben erhaelt man:

	Bezeichnung	Ausbeute [%]	Schmelzpunkt°C Lsg.-mittel
a)	6-[N-(5-Chlor-2-methoxy)benzyl-N-cyclopentyl-amino]-9-tetrahydropyran-2-yl-purin aus 6-Chlor-9-tetrahydropyran-2-yl-purin und N-(5-Chlor-2-methoxy)benzyl-cyclopentylamin	75	142-144 (Ligroin)
b)	6-[N-Cyclopentyl-N-(furan-2-yl-methyl)-amino]-9-tetrahydropyran-2-yl-purin aus 6-Chlor-9-tetrahydropyran-2-yl-purin und N-Cyclopentyl-(furan-2-yl-methyl)-amin	85	Hydrochlorid 143-144 (Diethylether)
c)	6-(N-Allyl-N-cyclohexyl-amino)-9-tetrahydrofuran-2-yl-purin aus 6-Chlor-9-tetrahydrofuran-2-yl-purin und N-Allyl-cyclohexylamin	54	Öl (Dichlormethan)
d)	6-(N-Allyl-N-cyclohexyl-amino)-9-tetrahydropyran-2-yl-purin aus 6-Chlor-9-tetrahydropyran-2-yl-purin- und N-Allyl-cyclohexylamin	69	77-78 (Hexan)
e)	6-[N-Cyclopentyl-N-(3-trifluormethyl-benzyl) amino]-9-tetrahydropyran-2-yl-purin aus 6-Chlor-9-tetrahydropyran-2-yl-purin und N-Cyclopentyl-(3-trifluormethyl-benzyl) amin	52	112-113 (Ligroin)

Beispiel 2 (Fortsetzung)

Bezeichnung		Ausbeute [%]	Schmelzpunkt°C Lsg.-mittel
f)	6-(N-Benzyl-N-cyclopentyl-amino)-9-tetrahydrofuran-2-yl-purin aus 6-Chlor-9-tetrahydrofuran-2-yl-purin und N-Benzyl-cyclopentylamin	67	88-90 (Hexan)
g)	6-(N-Benzyl-N-cyclopentyl-amino)-9-tetrahydropyran-2-yl-purin aus 6-Chlor-9-tetrahydropyran-2-yl-purin und N-Benzyl-cyclopentylamin	71	91-93 (Hexan)
h)	6-[N-Cyclopentyl-N-(4-methoxy-benzyl)-amino]-9-tetrahydrofuran-2-yl-purin aus 6-Chlor-9-tetrahydrofuran-2-yl-purin und N-Cyclopentyl-(4-methoxy-benzyl)-amin	83	74-76 (Hexan)
i)	6-[N-Cyclopentyl-N-(4-methoxy-benzyl)-amino]-9-tetrahydropyran-2-yl-purin aus 6-Chlor-9-tetrahydropyran-2-yl-purin und N-Cyclopentyl-(4-methoxy-benzyl)-amin	66	97-99 (Ligroin)
j)	6-[N-Cyclopentyl-N-(2,5-dimethyl-benzyl) amino]-9-tetrahydrofuran-2-yl-purin aus 6-Chlor-9-tetrahydrofuran-2-yl-purin und N-Cyclopentyl-(2,5-dimethyl-benzyl) amin	48	Oel (Dichlormethan)
k)	6-[N-Cyclopentyl-N-(2,5-dimethyl-benzyl) amino]-9-tetrahydropyran-2-yl-purin aus 6-Chlor-9-tetrahydropyran-2-yl-purin und N-Cyclopentyl-(2,5-dimethyl-benzyl) amin	51	103-105 (Ligroin)

Beispiel 2 (Fortsetzung)

Bezeichnung		Ausbeute [%]	Schmelzpunkt°C Lsg.-mittel
l)	6-[N-Cyclopentyl-N-(thiophen-2-yl-methyl)-amino]-9-tetrahydrofuran-2-yl-purin aus 6-Chlor-9-tetrahydrofuran-2-yl-purin und N-Cyclopentyl-(thiophen-2-yl-methyl)-amin	56	62-64 (Hexan)
m)	6-[N-Cyclopentyl-N-(thiophen-2-yl-methyl)-amino]-9-tetrahydropyran-2-yl-purin aus 6-Chlor-9-tetrahydropyran-2-yl-purin und N-Cyclopentyl-(thiophen-2-yl-methyl)-amin	79	74-76 (Ligroin)
n)	6-[N-(2-Methyl-propyl)-N-[2-(thiophen-2-yl)ethyl]amino]-9-tetrahydropyran-2-yl-purin aus 6-Chlor-9-tetrahydropyran-2-yl-purin und N-(2-Methyl-propyl)-[2-(thiophen-2-yl)ethyl]amin	70	Oel (Dichlormethan)
o)	6-[N-(Indan-1-yl)-N-(2-methyl-propyl)-amino]-9-tetrahydropyran-2-yl-purin aus 6-Chlor-9-tetrahydropyran-2-yl-purin und N-(Indan-1-yl)-(2-methyl-propyl)-amin	63	108-110 (Ligroin)
p)	6-[N-Cyclopentyl-N-(4-methyl-benzyl)-amino]-9-tetrahydropyran-2-yl-purin aus 6-Chlor-9-tetrahydropyran-2-yl-purin und N-Cyclopentyl-(4-methyl-benzyl)-amin	92	Oel (Dichlormethan)

Beispiel 2 (Fortsetzung)

Bezeichnung		Ausbeute [%]	Schmelzpunkt°C Lsg.-mittel
q)	6-[N-(4-Chlor-benzyl)-N-(3-pentyl)- amino]-9-tetrahydropyran-2-yl-purin aus 6-Chlor-9-tetrahydropyran-2-yl-purin und N-(4-Chlor-benzyl)-3-pentylamin	- 77	Oel (Dichlormethan)
r)	6-[N-Allyl-N-(indan-1-yl)amino]- 9-tetrahydropyran-2-yl-purin aus 6-Chlor-9-tetrahydropyran-2-yl-purin und N-Allyl-indan-1-yl-amin	75	Hydrochlorid 155-160 (Diethylether)
s)	6-[N-(4-Methoxy-benzyl)-N-(3-pentyl)- amino]-9-tetrahydropyran-2-yl-purin aus 6-Chlor-9-tetrahydropyran-2-yl-purin und N-(4-Methoxy-benzyl)-3-pentyl- amin	86	115-118 (Diethylether)
t)	6-[N-Cyclopentyl-N-(2-methyl-benzyl)- amino]-9-tetrahydropyran-2-yl-purin aus 6-Chlor-9-tetrahydropyran-2-yl-purin und N-Cyclopentyl-(2-methyl-benzyl)- amin	90	Oel (Diethylether)
u)	6-[N-Cyclopentyl-N-(pyridin-2-yl- methyl)amino]-9-tetrahydropyran-2- yl-purin aus 6-Chlor-9-tetrahydropyran-2-yl-purin und N-Cyclopentyl-N-(pyridin-2-yl- methyl)amin	62	Oel (Dichlormethan)
v)	6-[N-Cyclopentyl-N-(2-methyl-pyridin- 6-yl-methyl)amino]-9-tetrahydropyran- 2-yl-purin aus 6-Chlor-9-tetrahydropyran-2-yl-purin und N-Cyclopentyl-N-(2-methyl- pyridin-6-yl-methyl)amin	66	126-129 (Diethylether)

Beispiel 3

6-[N-Cyclopentyl-N-(2,5-dimethyl-benzyl)amino]-9-[(2-hydroxy-ethoxy)methyl]-purin-hydrochlorid

Eine Mischung aus 9.0 g (27 mmol) 9-[(2-Benzoyloxy-ethoxy)methyl]-6-chlor-purin, 16.5 g (81 mmol) N-Cyclopentyl-(2,5-dimethyl-benzyl)amin und 130 ml Butanol wird 16 h zum Rueckfluß erhitzt. Man engt ein, nimmt den Rueckstand in Dichlormethan auf, waescht mit verd. Essigsaeure und anschlie-Bend mit Wasser, trocknet ueber Natriumsulfat, engt ein, ver-setzt mit der Loesung von 3.3 g Natrium in 200 ml Methanol, erhitzt 3 h zum Rueckfluß, engt ein, nimmt in Wasser auf, extrahiert mit Dichlormethan, trocknet ueber Natriumsulfat und engt ein. Nach Chromatographie an Kieselgel mit einer Elutionsmischung aus 95 % Dichlormethan und 5 % Methanol er-haelt man 8.0 g Titelverbindung (75 % d.Th.) als oelige Base, deren in Ethylacetat hergestelltes Hydrochlorid bei 132-135°C schmilzt.

Beispiel 4

In analoger Weise wie in Beispiel 3 beschrieben erhaelt man:
6-[N-Cyclopentyl-N-(thiophen-2-yl-methyl)amino]-9-[(2-hydroxy-ethoxy)methyl]-purin
in 78 % Ausbeute als oelige Base.

Beispiel 5

6-[N-Benzyl-N-(2-methyl-propyl)amino]purin

Eine Lösung aus 17.0 g (47 mmol) 6-[N-Benzyl-N-(2-methyl-propyl)amino]-9-tetrahydropyran-2-yl-purin (Verbindung des Beispiels 1) in 200 ml gesättigter ethanolischer Chlorwasserstofflösung wird 10 min zum Rückfluß erhitzt. Nach Stehen über Nacht verdünnt man mit Wasser, stellt mit Ammoniakwasser auf pH 7 ein und saugt den Niederschlag ab. Nach Umkristallisation aus wässrigem 2-Propanol verbleiben 10.5 g Titelverbindung (80 % d.Th.) vom Schmelzpunkt 160-162°C.

Beispiel 6

In analoger Weise wie in Beispiel 5 beschrieben erhält man:

Bezeichnung		Ausbeute [%]	Schmelzpunkt°C Lsg.-mittel
a)	6-[N-Cyclopentyl-N-(3-trifluor-methyl-benzyl)amino]purin aus Verbindung des Beispiel 2 e	72	163-165 (2-Propanol)
b)	6-[N-(5-Chlor-2-methoxy)benzyl-N-cyclopentyl-amino]purin aus Verbindung des Beispiel 2 a	63	219-221 (2-Propanol)

Beispiel 6 (Fortsetzung)

Bezeichnung		Ausbeute [%]	Schmelzpunkt°C Lsg.-mittel
c)	6-[N-Cyclopentyl-N-(4-methyl-benzyl)-amino]purin aus Verbindung des Beispiel 2 p	61	220-222 (Wasser)
d)	6-[N-(4-Chlor-benzyl)-N-(3-pentyl)-amino]purin aus Verbindung des Beispiel 2 q	82	153-155 (Ligroin)
e)	6-[N-(2-Methyl-propyl)-N-[2-(thiophen-2-yl)ethyl]amino]purin aus Verbindung des Beispiel 2 n	85	115-117 (Ligroin)
f)	6-[N-(Indan-1-yl)-N-(2-methyl-propyl)-amino]purin aus Verbindung des Beispiel 2 o	43	86-88 (Diethylether)
g)	6-[N-Allyl-N-(indan-1-yl)amino]-purin aus Verbindung des Beispiels 2 r	91	Hydrochlorid 88-90 (Ethanol)
h)	6-[N-(4-Methoxy-benzyl)-N-(3-pentyl)-amino]purin aus Verbindung des Beispiel 2 s	53	152-155 (Diethylether)
i)	6-[N-Cyclopentyl-N-(2-methyl-benzyl)-amino]purin aus Verbindung des Beispiel 2 t	83	190-193 (Wasser)
j)	6-[N-Cyclopentyl-N-(thiophen-2-yl-methyl)amino]purin aus Verbindung des Beispiel 2 m	74	182-184 (Diethylether)
k)	6-[N-Cyclopentyl-N-(4-methoxy-benzyl)-amino]purin aus Verbindung des Beispiel 2 i	47	170-172 (Wasser)

Beispiel 6 (Fortsetzung)

	Bezeichnung	Ausbeute [%]	Schmelzpunkt°C Lsg.-mittel
l)	6-[N-Cyclopentyl-N-(3-trifluormethyl- benzyl) amino]-2-methylamino-purin aus Verbindung des Beispiels 23 b	39	80-90 (amorph) (Dichlormethan)
m)	6-[N-Cyclopentyl-N-(2,5-dimethyl- benzyl) amino]-2-methylamino-purin aus 6-[N-Cyclopentyl-N-(2,5-dimethyl- benzyl) amino]-2-methylamino-9- tetrahydropyran-2-yl-purin	65	203-205 (2-Propanol)
n)	6-[N-Cyclopentyl-N-(furan-2-yl- methyl) amino]-2-methylamino-purin aus Verbindung des Beispiels 23 c	53	162-163 (Diethylether)
o)	6-[N-Cyclopentyl-N-(pyridin-2-yl- methyl) amino]-purin aus Verbindung des Beispiels 2 u	62	200-203 (Diethylether)

Beispiel 7

6-[N-Benzyl-N-(2-propyl)amino]purin

Eine Loesung aus 3.5 g (9 mmol) 6-[N-Benzyl-N-(2-propyl)-amino]-9-ribofuranosyl-purin und 50 ml 2 N Salzsaeure wird 30 min zum Rueckfluß erhitzt. Nach Abkuehlen wird mit Ether gewaschen, die waessrige Phase mit Ammoniakwasser auf pH 7 eingestellt und der Niederschlag aus waessrigem 2-Propanol umkristallisiert. Man erhaelt 1.8 g Titelverbindung (75 % d.Th.) vom Schmp. 200-202°C.

Beispiel 8

In analoger Weise wie in Beispiel 7 beschrieben erhaelt man aus der jeweiligen 9-Ribofuranosyl-Verbindung:

Bezeichnung	Ausbeute [%]	Schmelzpunkt°C Lsg.-mittel
a) 6-[N-Cyclohexyl-N-(2-methyl-propyl)-amino]purin	72	152-153 (2-Propanol)
b) 6-(N-Benzyl-N-cyclopentyl-amino)-purin	91	232-233 (Wasser)
c) 6-[N-Cyclopentyl-N-(4-fluor-benzyl)-amino]purin	82	236-238 (Wasser)
d) 6-[N-Cyclopentyl-N-(furan-2-yl-methyl)-amino]purin	76	181-183 (Diethylether)
e) 6-[N-Cyclopentyl-N-(thiophen-2-yl-methyl) amino]-2-methylamino-purin	63	180-182 (Diethylether)

0212535

Beispiel 8 (Fortsetzung)

Bezeichnung		Ausbeute [%]	Schmelzpunkt°C Lsg.-mittel
f)	6-[N-Cyclopentyl-N-(thiophen-2-yl-methyl)amino]-2-dimethylamino-purin	65	204-206 (Diethylether)
g)	6-(N-Allyl-N-cyclohexyl-amino)-2-methylamino-purin	56	160-162 (Diethylether)
h)	6-(N-Allyl-N-cyclohexyl-amino)-2-dimethylamino-purin	69	175-177 (Wasser)
i)	6-(N-Allyl-N-cyclohexyl-amino)-8-dimethylamino-purin	60	165-167 (2-Propanol)
j)	6-(N-Allyl-N-cyclohexyl-amino)purin	94	132-133 (Wasser)
k)	6-[N-Cyclopentyl-N-(2,5-dimethyl-benzyl)amino]purin	79	229-231 (Methanol)
l)	6-[N-Cyclopentyl-N-(6-methyl-pyridin-2-yl-methyl)amino]purin	69	113-115 (Wasser)

Beispiel 9

6-(N-Allyl-N-cyclohexyl-amino)-9-[1-(1,3-dihydroxy-2-propoxy)
2-hydroxy-ethyl]purin

Zu einer Loesung aus 3.9 g (10 mmol) 6-(N-Allyl-N-cyclohexyl-amino)-9-ribofuranosyl-purin in 100 ml Methanol tropft man bei Raumtemperatur eine Loesung von 2.1 g Natriummetaperiodat in 40 ml Wasser, ruehrt 4 h bei Raumtemperatur, filtriert, engt das Filtrat ein, nimmt in 100 ml Methanol auf, fuegt 20 ml Wasser zu, versetzt mit 3.7 g Natriumtetrahydridoboranat, laeßt 2 h bei Raumtemperatur ruehren, engt ein, nimmt in Dichlormethan auf, waescht mit Wasser, trocknet und engt ein. Man isoliert 2.9 g der Titelverbindung (74 % d.Th.) als amorphes Pulver vom Schmp. 60-65°C.

Beispiel 10

In analoger Weise wie in Beispiel 9 beschrieben erhaelt man aus der jeweiligen 9-Ribofuranosylverbindung:

Bezeichnung		Ausbeute [%]	Schmelzpunkt°C Lsg.-mittel
a)	6-[N-Cyclopentyl-N-(2,5-dimethyl-benzyl)-amino]-9-[1-(1,3-dihydroxy-2-propoxy)-2-hydroxy-ethyl]purin	70	80-86 (Dichlormethan)
b)	6-(N-Benzyl-N-cyclopentyl-amino)-9-[1-(1,3-dihydroxy-2-propoxy)-2-hydroxy-ethyl]purin	72	55-60 (Dichlormethan)
c)	6-[N-Cyclopentyl-N-(4-methoxy-benzyl)-amino]-9-[1-(1,3-dihydroxy-2-propoxy)-2-hydroxy-ethyl]purin	88	70-80 (Ethylacetat)
d)	6-[N-Cyclopentyl-N-(thiophen-2-yl-methyl)amino]-9-[1-(1,3-dihydroxy-2-propoxy)-2-hydroxy-ethyl]purin	62	50-55 (Ethylacetat)

Beispiel 11

6-[N-Benzyl-N-(2-methyl-propyl)amino]-9-(2,3-dihydroxy-propyl)purin

Zu einer Mischung aus 1.44 g (30 mmol) 50proz. Natriumhydrid und 100 ml Dimethylformamid tropft man die Loesung von 8.4 g (30 mmol) 6-[N-Benzyl-N-(2-methyl-propyl)amino]purin (Verbindung des Beispiel 5) in 30 ml Dimethylformamid, ruehrt 90 min bei 80°C, tropft die Loesung von 8.6 g (30 mmol) 2,2-Dimethyl-4-(4-methyl-benzolsulfonyloxymethyl)-1,3-dioxolan zu, ruehrt noch 1 h bei 80°C, engt ein, nimmt in Dichlormethan auf, waescht mit Wasser, trocknet und engt ein.

Den Rueckstand nimmt man in 200 ml 0.1 N Salzsaeure auf, ruehrt 8 h bei 80°C, kuehlt ab, waescht mit Ether, stellt alkalisch und extrahiert mit Dichlormethan. Nach Trocknen und Einengen chromatographiert man an Kieselgel (Elutionsmittel Dichlormethan: Methanol 95:5) und isoliert die Titelverbindung als Hydrochlorid. Man erhaelt 5.2 g (44 % d.Th.) vom Schmelzpunkt 155-157°C (aus Diethylether).

Beispiel 12

In analoger Weise wie in Beispiel 11 beschrieben erhaelt man:

Bezeichnung		Ausbeute [%]	Schmelzpunkt°C
a)	6-[N-Cyclopentyl-N-(2,5-dimethyl-benzyl)-amino]-9-(2,3-dihydroxypropyl)purin aus Verbindung des Beispiel 8 k	38	70-73 (Ligroin)
b)	6-(N-Benzyl-N-cyclopentyl-amino)-9-(2,3-dihydroxypropyl)purin aus Verbindung des Beispiels 8 b	55	133-135 (Wasser)
c)	6-[N-Cyclopentyl-N-(4-methoxy-benzyl)-amino]-9-(2,3-dihydroxypropyl)purin aus Verbindung des Beispiels 6 k	42	110-112 (Diethylether)
d)	6-[N-Cyclopentyl-N-(thiophen-2-yl-methyl)amino]-9-(2,3-dihydroxypropyl)-purin	33	108-110 (Diethylether)
e)	6-[N-Cyclohexyl-N-(2-methyl-propyl)-amino]-9-(2,3-dihydroxypropyl)purin aus Verbindung des Beispiels 8a	47	60-80 amorph (Dichlormethan)
f)	6-[N-Cyclopentyl-N-(3-trifluormethyl-benzyl)amino]-9-(2,3-dihydroxypropyl)-purin aus Verbindung des Beispiel 6 a	52	60-70 amorph (Dichlormethan)
g)	6-[N-(5-Chlor-2-methoxy-benzyl)-N-cyclopentyl-amino]-9-(2,3-dihydroxy-propyl)purin aus Verbindung des Beispiel 6 b	44	60-70 amorph (Dichlormethan)

Beispiel 12 (Fortsetzung)

Bezeichnung		Ausbeute [g]	Schmelzpunkt°C Lsg.-mittel
h)	6-[N-Cyclopentyl-N-(2-methyl-benzyl)-amino]-9-(2,3-dihydroxypropyl) purin aus Verbindung des Beispiel 6 i	65	Hydrochlorid 114-116 (Diethylether)
i)	6-[N-Cyclopentyl-N-(4-methyl-benzyl)-amino]-9-(2,3-dihydroxypropyl) purin aus Verbindung des Beispiel 6 c	45	158-160 (Ethylacetat)
j)	6-[N-(Indan-1-yl)-N-(2-methyl-propyl)-amino]-9-(2,3-dihydroxypropyl) purin aus Verbindung des Beispiels 6 f	29	Öl (Dichlormethan)
k)	6-(N-Allyl-N-cyclohexyl-amino)-9-(2,3-dihydroxypropyl) purin aus Verbindung des Beispiels 8 j	47	Hydrochlorid 70-75 amorph (Diethylether)
l)	6-(N-Allyl-N-cyclohexyl-amino)-9-(2,3-dihydroxypropyl)-2-methylamino-purin aus Verbindung des Beispiels 8 g	74	125-127 (Diethylether)
m)	6-[N-Cyclopentyl-N-(2-methyl-pyridin-6-yl-methyl) amino]-9-(2,3-dihydroxypropyl) purin aus 6-[N-Cyclopentyl-N-(2-methyl-pyridin-6-yl-methyl) amino] purin	54	139-140 (Diethylether)

Beispiel 13

6-(N-Allyl-N-cyclohexyl-amino)-9-(8-methoxycarbonyl-octyl)-
purin

Zu der Loesung von 0.7 g (30 mmol) Natrium in 100 ml 2-Propanol gibt man 7.7 g (30 mmol) 6-(N-Allyl-N-cyclohexyl-amino)purin (Verbindung des Beispiels 8 j), erwaermt 10 min auf 40°C, traegt 7.5 g (30 mmol) 9-Brom-nonansaeure-methylester ein, erhitzt 16 h zum Rueckfluß, engt ein, nimmt in Wasser auf, extrahiert mit Dichlormethan, trocknet und engt ein.

Nach Chromatographie an Kieselgel (Elutionsmittel Dichlormethan:Methanol 95:5) erhaelt man 4.8 g Titelverbindung (37 % d.Th.) als Oel.

Beispiel 14

6-(N-Allyl-N-cyclohexyl-amino)-9-(8-carboxyoctyl)purin

3.2 g (7.5 mmol) Verbindung des Beispiel 13 werden mit 50 ml 5proz. Natronlauge und 40 ml Ethanol 5 h zum Rueckfluß erhitzt. Man engt ein, nimmt in Wasser auf, waescht mit Ether, stellt die waessrige Phase auf pH 6 ein, extrahiert mit Dichlormethan, trocknet und engt ein. Nach Verreiben mit Diethylether erhaelt man 2.2 g der Titelverbindung (71 % d.Th.) vom Schmp. 100-102°C.

Beispiel 15

6-(N-Allyl-N-cyclohexyl-amino)-9-(2-hydroxy-propyl)purin

Zu der Loesung von 12.8 g (50 mmol) 6-(N-Allyl-N-cyclohexyl-amino)purin (Verbindung des Beispiels 8 j) in 150 ml Dimethylsulfoxid gibt man bei 40°C 7.6 g Kaliumcarbonat, ruehrt 10 min nach, kuehlt auf Raumtemperatur, tropft 5.8 g 1,2-Epoxypropan zu, ruehrt 5 Tage bei Raumtemperatur, engt ein und chromatographiert an Kieselgel (Elutionsmittel Dichlormethan:Methanol 97:3). Nach Verreiben mit Diethylether isoliert man 5.7 g Titelverbindung (36 % d.Th.) vom Schmelzpunkt 108-110°C.

Beispiel 16

6-(N-Allyl-N-cyclohexyl-amino)-9-(2-acetoxy-propyl)purin

Zu einer Loesung von 2.3 g (7.5 mmol) der Verbindung des Beispiels 15 in 30 ml Pyridin tropft man 1.0 ml Acetanhydrid, ruehrt 16 h bei Raumtemperatur, gießt in Wasser, extrahiert mit Ethylacetat, waescht neutral, trocknet und engt ein. Man erhaelt 1.8 g Titelverbindung (67 % d.Th.) als Oel.

Beispiel 17

6-(N-Allyl-N-cyclohexyl-amino)-9-(2-succinoyloxy-propyl)purin

Zu einer Loesung von 3.0 g (10 mmol) Verbindung des Beispiels 15 in 40 ml Pyridin gibt man 1.3 g Bernsteinsaeureanhydrid, erwaermt 3 Tage auf 50°C, engt ein, nimmt in Dichlormethan auf, waescht mit verd. Essigsaeure, engt ein, nimmt in verd. Natriumhydrogencarbonatloesung auf, waescht mit Diethylether und stellt die waessrige Phase auf pH 5 ein. Man isoliert 2.4 g Titelverbindung (58 % d.Th.) vom Schmp. 122-123°C.

Beispiel 18

6-[N-Cyclopentyl-N-(2,5-dimethyl-benzyl)amino]-9-(4-cyanobutyl)purin

Zu der Loesung von 0.34 g Natrium in 50 ml 2-Propanol gibt man 4.8 g (15 mmol) Verbindung des Beispiels 8 k, erwaermt 10 min zum Rueckfluß, fuegt 2.45 g 5-Brom-valeronitril zu und kocht 4 Tage am Rueckfluß. Man engt ein, nimmt in Dichlormethan auf, waescht mit Wasser, engt ein und chromatographiert an Kieselgel. Nach Elution mit Dichlormethan:Methanol 97:3 erhaelt man 3.8 g Titelverbindung (63 % d.Th.) als Oel.

Beispiel 19

In analoger Weise wie in Beispiel 18 beschrieben erhaelt man als Oel:

Bezeichnung		Ausbeute [%]	
a)	6-[N-Cyclopentyl-N-(furan-2-yl-methyl)-amino]-9-(4-cyano-butyl)purin aus Verbindung des Beispiel 8d	57	
b)	6-[N-Cyclopentyl-N-(thiophen-2-yl-methyl)amino]-9-(4-cyano-butyl)purin aus Verbindung des Beispiels 6 j	46	

Beispiel 20

6-[N-Cyclopentyl-N-(2,5-dimethyl-benzyl)amino]-9-[4-(1H-tetrazol-5-yl)butyl]purin-hydrochlorid

Eine Mischung aus 3.8 g (9.4 mmol) Verbindung des Beispiels 18, 1.9 g Natriumazid, 1.5 g Ammoniumchlorid und 30 ml Dimethylformamid wird 3 Tage auf 125°C erhitzt. Man fuegt noch 1.2 g Natriumazid und 1.0 g Ammoniumchlorid zu, ruehrt 6 h bei 125°C nach, kuehlt ab, engt ein, nimmt in Ethylacetat auf, waescht mit Wasser, extrahiert mit 1 N Natronlauge und saeuert die waessrige Phase mit Salzsaeure an. Nach Extraktion mit Dichlormethan, Einengen und Verreiben mit Ether erhaelt man 1.7 g Titelverbindung (38 % d.Th.) vom Schmp. 140-142°C.

Beispiel 21

In analoger Weise wie in Beispiel 20 beschrieben erhaelt man:

Bezeichnung		Ausbeute [%]	Schmelzpunkt°C Lsg.-mittel
a)	6-[N-Cyclopentyl-N-(furan-2-yl-methyl)amino]-9-[4-(1H-tetrazol-5-yl)butyl]purin aus Verbindung des Beispiel 19 a	53	113-115 (Diethylether)
b)	6-[N-Cyclopentyl-N-(thiophen-2-yl-methyl)amino]-9-[4-(1H-tetrazol-5-yl)butyl]purin aus Verbindung des Beispiel 19 b	61	109-111 (Diethylether)

Beispiel 22

6-(N-Allyl-N-cyclohexyl-amino)-2-methylamino-9-tetrahydrofuran-2-yl-purin

Eine Mischung aus 8.5 g (22 mmol) 6-(N-Allyl-N-cyclohexyl-amino)-2-chlor-9-tetrahydrofuran-2-yl-purin und 150 ml Methanol, das mit Methylamin gesaettigt wurde, wird 48 h im Autoklaven auf 100°C erhitzt. Darauf engt man ein, nimmt in Dichlormethan auf, waescht mit Wasser, trocknet und engt ein. Nach Chromatographie mit Dichlormethan erhaelt man 6.4 g Titelverbindung (82 % d.Th.) als Oel.

Beispiel 23

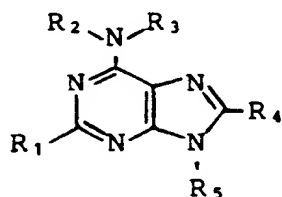
In analoger Weise wie in Beispiel 22 beschrieben erhaelt man:

0212535

Bezeichnung	Ausbeute (%)	Schmelzpunkt°C Lsg.-mittel
a) 6-(N-Allyl-N-cyclohexyl-amino)-2-methyl- amino-9-tetrahydropyran-2-yl-purin aus 6-(N-Allyl-N-cyclohexyl-amino)-2-chlor- 9-tetrahydropyran-2-yl-purin und Methylamin	67	Oel (Dichlormethan)
b) 6-[N-Cyclopentyl-N-(3-trifluormethyl- benzyl) amino]-2-methylamino-9-tetra- hydropyran-2-yl-purin aus 6-[N-Cyclopentyl-N-(3-trifluormethyl- benzyl) amino]-2-chlor-9-tetrahydropyran- 2-yl-purin und Methylamin	61	133-135 (Diethylether)
c) 6-[N-Cyclopentyl-N-(furan-2-yl-methyl)- amino]-2-methylamino-9-tetrahydropyran- 2-yl-purin aus 6-[N-Cyclopentyl-N-(furan-2-yl-methyl)- amino]-2-chlor-9-tetrahydropyran-2-yl- purin und Methylamin	72	Oel (Dichlormethan)

P a t e n t a n s p r ü c h e

1. N⁶-disubstituierte Purinderivate der Formel I



(I),

in welcher

R₁ und R₄ gleich oder verschieden sind und jeweils Wasserstoff, ein Halogenatom oder eine Gruppe -NR₆R₇ bedeuten,

R₂ und R₃ gleich oder verschieden sind und jeweils einen C₁- bis C₆-Alkylrest, einen C₂- bis C₆-Alkenylrest, einen C₃- bis C₇-Cycloalkylrest, einen gewünschtenfalls ein Phenylteil ein- oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy, C₁- bis C₆-Alkyl, C₁- bis C₆-Alkoxy, C₁- bis C₆-Alkylthio oder Trifluormethyl substituierten geradkettigen oder verzweigten Phenalkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, einen Furylmethyl- oder Furylethylrest, einen Thiophenmethyl- oder Thiophenethylrest, einen gewünschtenfalls durch einen C₁- bis C₄-Alkylrest substituierten Pyridylmethylrest oder Pyridylethylrest, einen Indanylrest oder einen Tetrahydronaphthylrest,

R₅ Wasserstoff, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydropyranyl oder einen C₁- bis C₁₀-Alkylrest, der gewünschtenfalls ein- oder mehrfach durch Hydroxy, C₁- bis C₆-Alkanoyloxy, C₁- bis C₆-Alkoxycarbonyl, C₂- bis C₆-Carboxyalkanoyloxy, C₂- bis C₆-Hydroxyalkoxy, C₃- bis C₆-Dihydroxyalkoxy, Carboxy, Cyano oder 1H-Tetrazol-5-yl substituiert sein kann,

R₆ und R₇ die gleich oder verschieden sind, jeweils Wasserstoff, einen C₁- bis C₆-Alkylrest oder auch gemeinsam einen gewünschtenfalls durch Sauerstoff, Schwefel oder eine Gruppe NR₈ unterbrochenen C₂- bis C₅-Alkylenrest und

R₈ Wasserstoff oder einen C₁- bis C₆-Alkylrest

bedeuten,

sowie deren pharmakologisch verträgliche Salze.

2. N⁶-disubstituierte Purinderivate der Formel I gemäß Anspruch 1, in welcher

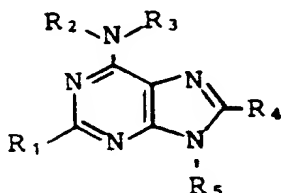
R₁ und R₄ gleich oder verschieden sind und jeweils Wasserstoff, eine Methylamino- oder Dimethylamino-Gruppe bedeuten,

R₂ und R₃ gleich oder verschieden sind und jeweils einen 2-Propyl-, 2-Methylpropyl-, 3-Pentyl-, Allyl-, Cyclopentyl-, Cyclohexyl-, Indanyl-, einen ggf. ein- oder mehrfach durch Chlor, Fluor, Methyl, Trifluormethyl oder Methoxy substituierten Benzylrest, eine Furylmethyl-, Thiphenmethyl-, Thiophenethylgruppe oder eine ggf. durch Methyl substituierte Pyridinmethylgruppe und

R_5 Wasserstoff, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydropyranyl oder einen 2,3-Dihydroxypropyl-, 1-(1,3-dihydroxy-2-propoxy)-2-hydroxy-ethyl-, 2-Hydroxypropyl-, 2-Acetoxypropyl-, 2-Succinoyloxy-propyl-, 8-Carboxyoctyl-, 4-Cyanobutyl-, (2-Hydroxyethoxy)methyl oder 4-(1H-tetrazolyl)butyl-rest

bedeuten, sowie deren pharmakologisch verträgliche Salze.

3. Verfahren zur Herstellung von N^6 -disubstituierten Purinderivaten der Formel I



(I),

in welcher

R_1 und R_4 gleich oder verschieden sind und jeweils Wasserstoff, ein Halogenatom oder eine Gruppe $-NR_6R_7$ bedeuten,

R_2 und R_3 gleich oder verschieden sind und jeweils einen C_1 - bis C_6 -Alkylrest, einen C_2 - bis C_6 -Alkenylrest, einen C_3 - bis C_7 -Cycloalkylrest, einen gewünschtenfalls ein Phenylteil ein- oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy, C_1 - bis C_6 -Alkyl, C_1 - bis C_6 -Alkoxy, C_1 - bis C_6 -Alkylthio oder Trifluormethyl substituierten geradkettigen oder verzweigten Phenalkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, einen Furylmethyl- oder Furylethylrest, einen Thiophenmethyl- oder Thiophenethylrest, einen gewünschtenfalls durch einen C_1 - bis C_4 -Alkylrest substituierten Pyridylmethylrest oder Pyridylethylrest, einen Indanylrest oder einen Tetrahydronaphthylrest,

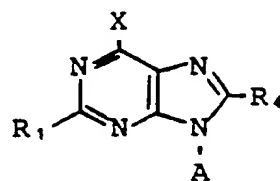
R₅ Wasserstoff, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydropyranyl oder einen C₁- bis C₁₀-Alkylrest, der gewünschtenfalls ein- oder mehrfach durch Hydroxy, C₁- bis C₆-Alkanoyloxy, C₁- bis C₆-Alkoxycarbonyl, C₂- bis C₆-Carboxyalkanoyloxy, C₂- bis C₆-Hydroxyalkoxy, C₃- bis C₆-Dihydroxyalkoxy, Carboxy, Cyano oder 1H-Tetrazol-5-yl substituiert sein kann,

R₆ und R₇ die gleich oder verschieden sind, jeweils Wasserstoff, einen C₁- bis C₆-Alkylrest oder auch gemeinsam einen gewünschtenfalls durch Sauerstoff, Schwefel oder eine Gruppe NR₈ unterbrochenen C₂- bis C₅-Alkylrest und

R₈ Wasserstoff oder einen C₁- bis C₆-Alkylrest

bedeuten,

sowie deren pharmakologisch verträglichen Salze, dadurch gekennzeichnet, daß man in an sich bekannter Weise eine Verbindung der Formel II



(II),

in welcher

R₁ und R₄ die obengenannte Bedeutung haben,

X einen reaktiven Rest darstellt und

A fuer die obengenannte Gruppe R₅ oder einen Ribofuranosylrest steht,

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III



in welcher

R_2 und R_3 die obengenannte Bedeutung haben, umgesetzt

und anschließend gewünschtenfalls

einen fuer A stehenden Ribofuranosylrest in einen Rest R_5 umwandelt oder durch einen Rest R_5 ersetzt,

eine in R_5 enthaltene Hydroxylgruppe durch Abspaltung einer Schutzgruppe freilegt,

eine in R_5 enthaltene Hydroxylgruppe durch Umsetzung mit einem reaktiven Carbonsaeurederivat verestert,

eine in R_5 enthaltene Alkoxycarbonylgruppe zur Carboxylgruppe verseift,

eine in R_5 enthaltene Cyanogruppe durch Umsetzung mit Stickstoffwasserstoffsaeure in eine 1H-Tetrazol-5-ylgruppe ueberfuehrt,

einen fuer R_5 stehenden Tetrahydrofuranyl- oder Tetrahydropyranyl-rest durch Wasserstoff ersetzt,

ein fuer R_5 stehendes Wasserstoffatom durch einen anderen, durch die Definition von R_5 gegebenen Rest ersetzt,

eine Gruppe R_1 oder R_4 in eine andere, durch die Definition von R_1 und R_4 gegebene Gruppe ueberfuehrt,

und die erhaltenen Verbindungen der Formel I gegebenenfalls durch Neutralisation mit nichttoxischen Saeuren in ihre pharmakologisch vertraeglichen Salze umwandelt.

4. Verfahren zur Herstellung von N⁶-disubstituierten Purinderivaten der Formel I gemäß Anspruch 3, in welcher

- R₁ und R₄ gleich oder verschieden sind und jeweils Wasserstoff, eine Methylamino- oder Dimethylamino-Gruppe bedeuten,
- R₂ und R₃ gleich oder verschieden sind und jeweils einen 2-Propyl-, 2-Methylpropyl-, 3-Pentyl-, Allyl-, Cyclopentyl-, Cyclohexyl-, Indanyl-, einen ggf. ein- oder mehrfach durch Chlor, Fluor, Methyl, Trifluormethyl oder Methoxy substituierten Benzylrest, eine Furylmethyl-, Thiphenmethyl-, Thiophenethylgruppe oder eine ggf. durch Methyl substituierte Pyridinmethylgruppe und
- R₅ Wasserstoff, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydropyranyl oder einen 2,3-Dihydroxypropyl-, 1-(1,3-dihydroxy-2-propoxy)-2-hydroxy-ethyl-, 2-Hydroxypropyl-, 2-Acetoxypropyl-, 2-Succinoyloxy-propyl-, 8-Carboxyoctyl-, 4-Cyanobutyl-, (2-Hydroxyethoxy)methyl oder 4-(1H-tetrazolyl)butylrest

bedeuten, sowie deren pharmakologisch verträgliche Salze.

5. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung gemäß Anspruch 1 oder 2 sowie übliche pharmakologische Träger- und Hilfsstoffe.
6. Verwendung von Verbindungen gemäß Anspruch 1 oder 2 zur Behandlung allergischer Krankheiten.



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER TEILRECHERCHENBERICHT,
der nach Regel 45 des Europäischen Patent-
übereinkommens für das weitere Verfahren als
europäischer Recherchenbericht gilt

0212535

Nummer der Anmeldung

EP 86 11 1116

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.4)
A	CH-A- 551 996 (FUJISAWA) * Spalte 1, Zeilen 1-31; Spalte 3, Zeilen 58-68; Spalte 4, Zeilen 1-13 *	1-5	C 07 D 473/34 C 07 D 473/16 A 61 K 31/52

A	CH-A- 551 997 (FUJISAWA) * Spalte 2, Zeilen 1-44; Spalte 3, Zeilen 66-68 *	1-5	

			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl.4)
			C 07 D 473/00
UNVOLLSTÄNDIGE RECHERCHE			
<p>Nach Auffassung der Recherchenabteilung entspricht die vorliegende europäische Patentanmeldung den Vorschriften des Europäischen Patentübereinkommens so wenig, daß es nicht möglich ist, auf der Grundlage einiger Patentansprüche sinnvolle Ermittlungen über den Stand der Technik durchzuführen.</p> <p>Vollständig recherchierte Patentansprüche: 1-5 Unvollständig recherchierte Patentansprüche: Nicht recherchierte Patentansprüche: 6 Grund für die Beschränkung der Recherche:</p> <p>Verfahren zur chirurgischen oder therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers (Siehe Art. 52(4) des Europäischen Patentübereinkommens).</p>			
Recherchenort		Abschlußdatum der Recherche	
Den Haag		10-11-1986	
Prüfer		LUYTEN	
<p>KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTEN</p> <p>X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze</p> <p>E : älteres Patentedokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument</p>			

THIS PAGE BLANK (USPTO)